

Méthémoglobinémie sous dapsone

Amany El Gedaily^a, pharmacienne diplômée fédérale; PD Dr méd. Stefan Weiler^{a,b}

^a Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich;

^b Tox Info Suisse, assoziiertes Institut der Universität Zürich

Les deux auteurs ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.

Suites de l'EMI:	Hospitalisation
Evolution:	Rémission sans séquelles
Causalité:	Probable

Le cas clinique

La patiente âgée de 17 ans (poids corporel de 60 kg) s'est présentée à l'hôpital en raison d'une coloration bleue des lèvres, des doigts et des orteils, ainsi que de céphalées, de vertiges et d'une forte fatigue. A l'admission, sa pression artérielle était de 126/64 mm Hg et son pouls de 143/min. La patiente ne présentait pas de dyspnée, douleurs thoraciques ou palpitations. Le soir précédant l'arrivée à l'hôpital, elle avait pris 6 comprimés à 50 mg de Dapson-Fatol® (correspond à 300 mg de dapsone) en une prise unique pour le traitement d'une acné et une capsule de Isotretinoïn-Mepha Solucaps® (isotrétinoïne 20 mg). La gazométrie artérielle a initialement révélé un taux de méthémoglobine de 27,9%. Sous administration de 15 litres d'oxygène, la saturation était de 88%. L'administration cumulée de 420 mg de bleu de méthylène (correspond à 7 mg/kg de poids corporel) sur 3 jours a entraîné une lente amélioration de la méthémoglobinémie. Une hémolyse a pu être exclue en raison d'une hémoglobine constamment stable et de paramètres d'hémolyse dans la norme. Cinq jours après la prise de dapsone, la patiente n'était pour la première fois plus cyanosée. Après 1 semaine, elle a pu sortir de l'hôpital. Des informations quant à un trouble congénital, tel qu'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou en méthémoglobine réductase, n'étaient pas disponibles.



Amany El Gedaily

Evaluation de pharmacologie clinique et de toxicologie

Dapson-Fatol® (dapsone) est un antibiotique à action bactéricide de la famille des sulfones, qui, de façon similaire aux sulfonamides, inhibe la synthèse de l'acide dihydrofolique. Un comprimé de dapsone contient 50 mg du principe actif. La dapsone n'est pas autorisée en Suisse. Selon l'indication, la dose recommandée se situe entre 50 et 200 mg; à court terme, elle peut également être de 300 mg. Ainsi, dans le cas présent, il n'y a pas eu de surdosage. La dapsone est métabolisée par



Stefan Weiler

voie hépatique, entraînant notamment la formation de dapsone monohydroxylamine, que l'on suspecte d'être responsable des effets indésirables hématologiques. La demi-vie biologique de la dapsone est en moyenne de 20 heures, avec une forte variation de 14–83 heures, ce qui peut conduire à un effet persistant plus longtemps ainsi qu'à des effets indésirables. En moyenne, plus de 90% de la substance seraient donc éliminés du corps après environ 4 jours. Les effets médicamenteux indésirables (EMI) pouvant survenir sont une hémolyse dose-dépendante (fréquente), une méthémoglobinémie (rare) et une cyanose, sans indication de fréquence [1].

La méthémoglobinémie résulte d'une concentration de méthémoglobine plus élevée que celle de l'hémoglobine, ce qui peut être induit par une production accrue de méthémoglobine ou une réduction diminuée. Contrairement à l'hémoglobine qui porte du fer réduit (Fe^{2+}), la méthémoglobine porte du fer oxydé (Fe^{3+}) qui ne peut pas se lier à l'oxygène, conduisant ainsi à une anémie fonctionnelle. Dans l'organisme sain, il y a un état d'équilibre entre l'hémoglobine et la méthémoglobine (la forme oxydée de l'hémoglobine), une transformation spontanée pouvant avoir lieu. La méthémoglobine représente au maximum 1% de l'hémoglobine totale. La «dose toxique» de méthémoglobine est variable et dépend de facteurs intrinsèques tels que le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou un déficit congénital en méthémoglobine réductase, nécessaire à la dégradation de la méthémoglobine [2, 3]. En raison de l'activité enzymatique réduite, la méthémoglobine ne peut pas être réduite en hémoglobine normale et elle s'accumule dans l'organisme [4]. D'après l'information professionnelle de la dapsone, le risque d'effets indésirables est en conséquence considérablement accru chez les patients présentant un fort déficit en G6PD. En fonction de l'urgence de l'indication, il est recommandé d'en éviter la prise ou de diminuer la dose de moitié [1].

Toutefois, la méthémoglobinémie peut également être acquise. Dans la plupart des cas, un surdosage médicamenteux, la prise de médicaments à la dose standard ou des substances toxiques industrielles, telles que des composés aminés ou nitrés, sont en cause [4, 5]. La dapsone ainsi que les anesthésiques topiques, tels que la

Tableau 1: Substances associées à la méthémoglobinémie [2, 4, 8, 11].

Classe de médicament	Substances	Exemples de préparations disponibles en CH
Anesthésiques locaux	Lidocaïne	Xyloneural®
	Prilocaine	Emla® ² , Anesderm® ² , Oraqix®
	Benzocaïne	Benzocaine PD®
Antibiotiques	Dapsone*	–
	Chloroquine	Plaquenil® ¹ , Nivaquine® ¹
	Primaquine*	–
	Triméthoprim, sulfonamide	Nopil forte® ¹ , Bactrim® ¹
Analgésiques	Phénazopyridine*, Phénacétine*	–
	Paracétamol	Panadol® ² , Dafalgan® ² , etc.
Nitrates	Nitrite d'amyle («poppers»)	–
	Nitrate d'ammonium	–
	Nitrate de potassium	–
	Nitrate de sodium, etc.	–
Oxydes d'azote	Monoxyde d'azote	–
	Dioxyde d'azote	–
Autres	Bleu de méthylène	–
	Aniline, chlorate	Teintures textiles, industrie chimique
	Métoclopramide	Paspertin®, Primperan®
	Nitroglycérine	Perlinganit® ² , Nitroderm® TTS
	Permanganate de potassium	–
	Peroxyde d'hydrogène	Désinfectants
	Paraquat	Herbicides

* non autorisé en CH

1 = contre-indiqué en cas de déficit en G6PD d'après l'information professionnelle correspondante

2 = mise en garde en cas de déficit en G6PD d'après l'information professionnelle correspondante

benzocaïne, la lidocaïne et la prilocaïne, comptent parmi les causes les plus fréquentes de méthémoglobinémie acquise (tab. 1). Même l'application topique de dapsone peut être associée à une méthémoglobinémie sévère [6, 7].

Les patients souffrant de méthémoglobinémie acquise présentent des symptômes en raison d'une hypoxie sévère (tab. 2). Les symptômes varient en fonction du degré de sévérité de la méthémoglobinémie. Les maladies préexistantes, telles que l'anémie ou les maladies pulmonaires ou cardiaques, ainsi que la présence d'un déficit en G6PD et l'hémolyse consécutive peuvent accroître la toxicité d'une méthémoglobinémie [4, 9]. Une méthémoglobinémie peut être mise en évidence sur la base du taux de méthémoglobine. La survenue soudaine d'une cyanose et d'une hypoxie ne s'améliorant pas sous oxygénothérapie ainsi que la coloration brune du sang apparaissent à partir d'un taux méthémoglobine de 15%. Au moyen d'un CO-oxymètre, un diagnostic différentiel peut également être posé concernant d'autres affections induisant une hypoxie (intoxication au monoxyde de carbone, sulfhémoglobinémie) [5, 9]. Sur ce point, l'oxymétrie de pouls n'est pas fiable, car le degré de l'hypoxémie est faussement évalué chez les patients avec méthémoglobinémie sévère ainsi qu'après le bleu de méthylène [5]. Chez les patients atteints de déficit en G6PD, le bleu de méthylène peut conduire à une aggravation de la méthémoglobinémie, avec un risque d'hémolyse. Les populations à risque de déficit en G6PD sont les patients afro-américains, les patients originaires du bassin méditerranéen ou d'Asie du Sud-Est, ainsi que ceux qui présentent une prédisposition familiale [4, 10]. La plupart du temps, le pré-dépistage relatif au déficit en G6PD n'est pas réalisable avant l'administration. Si le statut de la G6PD n'est pas connu, il est donc recommandé de commencer avec une faible dose de bleu de méthylène et de l'augmenter par la suite [4, 10, 12]. Toutefois, le déficit en G6PD en tant que contre-indication à l'utilisation du bleu de méthylène est controversé, car ce déficit est

Tableau 2: Degré de sévérité, symptômes et traitement de la méthémoglobinémie [4, 9, 10].

Taux de méthémoglobine	Degré de sévérité et manifestation clinique	Symptômes	Traitement
<15%	Normalement asymptomatique	Légère à modérée:	Arrêt de la substance induisant la méthémoglobinémie.
15–20%	Cyanose avec symptômes légers	– cyanose avec peau, lèvres et lits des ongles pâles, de couleur grise ou bleue («chocolate cyanosis»)	A partir d'une méthémoglobinémie à 20%:
20–45%	Cyanose avec symptômes modérés	– céphalées	– Evt transfusion sanguine (si état de choc)
45–70%	Cyanose avec symptômes sévères	– tachycardie	– Administration d'oxygène
>70%	Normalement létale	– dyspnée	– Bleu de méthylène i.v. 1–2 mg/kg de poids corporel pendant 5 minutes dans glucose 5% → Effet attendu seulement après des heures
		– léthargie	– Evt répéter l'administration de bleu de méthylène après 1 heure
		Sévère:	– Multiple administration d'acide ascorbique → effet toutefois retardé (>24 h)
		– dépressions respiratoires	
		– perceptions sensorielles altérées	
		– coma	
		– choc	
		– convulsions jusqu'à létalité	

fréquent, ne peut pas être diagnostiqué immédiatement et ne conduit que rarement à une hémolyse s'il est présent [13]. Alternativement, l'acide ascorbique (vitamine C) peut être employé en tant que substance aux propriétés réductrices chez les patients avec méthémoglobinémie et déficit en G6PD, sachant que l'effet débute plus lentement. Chez la patiente décrite plus haut, un déficit en G6PD n'a pas été exclu. Un tel déficit serait possible dans le cas présent, bien que la patiente ait ensuite répondu avec succès au bleu de méthylène. Avant l'emploi de substances associées à la méthémoglobinémie, le dépistage de facteurs de risque supplémentaires serait donc pertinent sur le plan clinique. Dans le cas présent, il existe une relation temporelle étroite entre la prise unique de 6 comprimés de Dapsone-Fatol® et la survenue de la méthémoglobinémie avec cyanose, céphalées, vertiges et fatigue [13]. La régression de la cyanose 5 jours après la première administration de bleu de méthylène représente un défi relatif positif, qui également compatible avec la demi-vie de la dapsone [13]. Dans le cas présent, aucun cofacteur intrinsèque ou endogène, tel qu'une prédisposition génétique, n'a été rapporté.

En résumé, au regard de l'étroite corrélation temporelle, de la bonne documentation issue de l'information professionnelle et de la littérature spécialisée et des autres causes moins probables, nous évaluons formellement la causalité entre la prise unique de dapsone et la survenue de la méthémoglobinémie comme probable selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS).

Correspondance:
PD Dr méd. Stefan Weiler,
PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Ramistrasse 100
CH-8091 Zürich
Stefan.Weiler[at]usz.ch

Remerciements

Nous remercions Mme Nicole Rothen, médecin en médecine interne générale à La Chaux-de-Fonds, pour sa révision de la traduction française.

Disclosure statement

SW est également membre du «Pharmacovigilance Risk Assessment Committee» (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les aspects et points de vue présentés reflètent l'opinion des auteurs et ne peuvent pas être compris ou cités comme s'ils avaient été présentés au nom du PRAC ou reflétaient la position du PRAC. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

- 1 Rote Liste; Information professionnelle de Dapsone-Fatol®. Etat de l'information: Janvier 2015.
- 2 Coleman MD, et al. Drug-induced methaemoglobinemia. Treatment issues. *Drug Saf.* 1996;14(6):394–405.
- 3 Hegesh E, et al. Congenital methemoglobinemia with a deficiency of cytochrome b5. *N Engl J Med.* 1986;314:757.
- 4 Prchal JT. Clinical features, diagnosis, and treatment of methemoglobinemia. In: Schrier SL, et al. (eds.). *UpToDate*. Waltham, MA UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (accès le 25.6.2018).
- 5 Wright RO, et al. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med.* 1999;34(5):646–56.
- 6 Nast A. et al. Behandlung der Akne, ICD-10 Ziffer: L70; S2k-Leitlinie zur Therapie Akne; S. 60; Deutsche Dermatologische Gesellschaft: <https://www.dermatostschweiz.ch> (accès le 24.6.2018).
- 7 Swartzentruber GS. Methemoglobinemia as a complication of topical dapsone. *N Engl J Med.* 2015;372:491–2.
- 8 Gentry Wilkerson R. Getting the blues at a rock concert: a case of severe methaemoglobinemia. *Emerg Med Australas.* 2010;22(5):466–9.
- 9 Olson KR. *Poisoning & Drug Overdose*. 6th ed. New York: Lange-McGraw-Hill; 2007; p. 280–2 and 510–1.
- 10 Glader B. Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. In: Schrier SL, et al. (eds.). *UpToDate*. Waltham, MA UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (accès le 11.9.2018).
- 11 Information sur les médicaments Suisse (www.swissmedinfo.ch, accès le 13.9.2018).
- 12 Rehman A. et al. Severe acute haemolytic anaemia associated with severe methaemoglobinemia in a G6PD-deficient man. *BMJ Case Reports.* 2018. doi:10.1136/bcr-2017-223369.
- 13 Rauber-Lüthy C. Bleu de méthylène en cas de méthémoglobinémie; *ToxInfoSuisse*. Juin 2015 (<http://toxinfo.ch>).